

3/7/3

DIALOG(R)File 352:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

010775767

WPI Acc No: 96-272720/199628

Dermal patch for medical care, enhancing drug releasability - consists of supported adhesive layer comprising copolymer of alkyl (methyl) acrylated, nitroglycerin, fatty acid alkyl ester, etc

Patent Assignee: SEKISUI CHEM IND CO LTD (SEKI)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
JP 8113531	A	19960507	JP 94249170	A	19941014	A61K-009/70	199628 B

Priority Applications (No Type Date): JP 94249170 A 19941014

Patent Details:

Patent	Kind	Lan	Pg	Filing Notes	Application	Patent
JP 8113531	A		8			

Abstract (Basic): JP 8113531 A

Dermal patch comprises an adhesive layer carried on a support and contg. 35-85 wt.% of a copolymer of alkyl (meth) acrylate having 6 C atoms or higher alkyl gp., 1-30 wt.% of nitroglycerin, 0.1-5 wt.% of hydrophilic silicic anhydride, 1-25 wt.% of an alkyl ester of fatty acid, and 1-30 wt.% of aspirin or indomethacin. The copolymer contains 40-90 wt.% of 2-ethylhexyl methacrylate.

ADVANTAGE - Patch enhances drug releasability from the adhesive layer and promotes percutaneous absorption. Furthermore, patch is less irritating to the skin.

In an example, copolymer components (2-ethylhexyl methacrylate/2-ethylhexyl acrylate/dodecyl methacrylate = 70/12/18) (100 pts. wt.) and ethyl acetate (45 pts. wt.) were heated at 80 deg.C to which a soln. of lauroyl peroxide (0.085 pts. wt.) in cyclohexane (7.5 pts.wt.) was added over 6 hrs. to give a copolymer soln. Copolymer soln. (62 wt.%), 10% nitroglycerin soln. (10 wt.%) hydrophilic silicic anhydride (1 wt.%) isopropyl myristate (2 wt.%) and aspirin (25 wt.%) were blended to give adhesive soln. (non-volatile component: above 30%). The adhesive soln. was applied on PET release liner and dried at 60 deg.C for 30 minutes to form an adhesive layer 100 micron thick which was transferred onto the PET side of PET/EAV laminated film (32 microns thick) to give a dermal patch.

Dwg. 0/1

Derwent Class: A14; A96; B07; D22; G03

International Patent Class (Main): A61K-009/70

International Patent Class (Additional): A61K-031/405; A61K-031/60;
A61K-047/14; A61K-047/16

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-113531

(43) 公開日 平成 8 年 (1996) 5 月 7 日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 3 3			
	3 4 1			
31/405				
31/60				
47/14	E			

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-249170	(71) 出願人	000002174 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満 2 丁目 4 番 4 号
(22) 出願日	平成 6 年 (1994) 10 月 14 日	(72) 発明者	岡本 隆介 大阪府三島郡島本町百山 2 - 1 積水化学 工業株式会社内
		(72) 発明者	堀口 智子 大阪府三島郡島本町百山 2 - 1 積水化学 工業株式会社内
		(72) 発明者	清水 達丈 大阪府三島郡島本町百山 2 - 1 積水化学 工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 医療用貼付剤

(57) 【要約】

【目的】 粘着剤にニトログリセリン及びミリスチン酸イソプロピル等の脂肪酸アルキルエステルを配合することにより、薬物の透過量を向上させ、高吸収性の製剤を得る。また、ニトログリセリンとミリスチン酸イソプロピル、さらに親水性無水珪酸により、適度な粘着性を付与して角質剥離を抑え、貼付剤の剥離時の刺激低減化をはかる。

【構成】 メタクリル酸 2 - エチルヘキシルを主成分とし、アルキル基の炭素数が 6 以上である (メタ) アクリル酸アルキルエステル共重合体、ニトログリセリン、親水性無水珪酸、脂肪酸アルキルエステル、及び薬物としてアスピリン又はインドメタシンを含有する粘着剤層と、支持体とからなる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 支持体の片面に、アルキル基の炭素数が 6 以上である (メタ) アクリル酸アルキルエステルから構成される共重合体 35~85 重量%、ニトログリセリン 1~30 重量%、親水性無水珪酸 0.1~5 重量%、脂肪酸アルキルエステル 1~25 重量%、及び薬物としてアスピリン又はインドメタシン 1~30 重量%を含有する粘着剤層が設けられた貼付剤であって、

上記共重合体が、共重成分としてメタクリル酸 2-エチルヘキシルを 40~90 重量%含有することを特徴とする医療用貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医療用貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 薬物を経皮的に投与方法として、経皮吸収貼付剤が広く用いられている。しかしながら皮膚、特に角質層は本来バリア性が高く、薬物等を通常の方法で体内に吸収させることが困難であり、高吸収性の貼付剤が望まれている。経皮吸収性を向上させる方法として、薬物を吸収促進剤等の添加物と共に投与方法が一般に知られており、例えば特開平 3-505835 号公報ではババイン等の酵素により角質層を軟化し吸収性を向上させること、特開平 4-20886 号公報ではミリスチルアルコール等の細胞膜攪乱物質を使用することが提案されている。しかしながら、これらの方法では吸収性の向上は期待できるが、経皮吸収促進剤等の添加物自体の皮膚刺激が発生するという問題がある。

【0003】 また、皮膚刺激を軽減する方法としては、特公昭 54-44688 号公報では粘着剤層中に親水性物質を添加し、透湿性を向上させることが提案されているが、透湿性を付与するだけでは刺激性を十分に低減化できない。そこで特公昭 51-2342 号公報では粘着剤層中に連続気泡を設け、通気性を確保することが提案されているが、通気性を付与すると密閉性がなくなり薬物の吸収性が低下するという問題があった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は上記問題点を解決するものであり、その目的とするところは、薬物を効果的に放出させ、皮膚を介して体内に効率よく吸収させ、かつ低刺激性の医療用貼付剤を提供する点である。

【0005】

【課題を解決するための手段】

【0006】 本発明に用いられる支持体としては、特に限定されず、貼付剤に通常用いられているようなものが使用できる。このような支持体の素材としては、例えば、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート (PET)、可塑化酢酸ビニル塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合

2

体 (EVA)、可塑化ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム等のフィルム、あるいはアルミニウム以外の上記素材の織布又は不織布などが挙げられる。これらは単層あるいは 2 種以上の積層体として用いてもよい。

【0007】 本発明に用いられる粘着剤層は、(メタ) アクリル酸アルキルエステルから構成される共重合体 (以下「(メタ) アクリル酸アルキルエステル共重合体」とする)、ニトログリセリン、親水性無水珪酸、脂肪酸アルキルエステル、並びにアスピリン及びインドメタシンから選ばれる薬物からなる。上記 (メタ) アクリル酸アルキルエステルのアルキル基の炭素数は、少なくとも凝集力は向上するが粘着力が低下するので 6 以上に限定される。

【0008】 上記 (メタ) アクリル酸アルキルエステル共重合体はメタクリル酸 2-エチルヘキシルとこれと共重合可能なモノマーからなる。上記メタクリル酸 2-エチルヘキシル (以下「HM」とする) の含有量は、少なくなると凝集力が低下し貼付剤として必要な粘着力が得られず、多くなると凝集力が高くなり粘着力が強くなりすぎるので、共重合体中 40~90 重量%である。上記共重合可能なモノマーとしては、例えば、アクリル酸 2-エチルヘキシル (以下「HA」とする)、メタクリル酸ドデシル (以下「DM」とする) 等が挙げられる。上記共重合体の含有量は、少なくなると粘着力が低下し、多くなると粘着力が強くなりすぎるので、粘着剤層中 35~85 重量%であり、好ましくは 45~60 重量%である。

【0009】 上記ニトログリセリンの含有量は、少なくとも薬物の透過量向上の効果が十分でなく、多くなると粘着剤層の凝集力が低下し剥離時に糊残りが生じるので、粘着剤層中 1~30 重量%であり、好ましくは 13~22 重量%である。上記親水性無水珪酸の含有量は、少なくなると刺激低減化の効果が十分でなく、多くなると粘着剤溶液のチクソトロピー性が過剰になり塗工が困難となるので、粘着剤層中 0.1~5 重量%である。上記親水性無水珪酸としては、酸化珪素からなり、表面に水酸基を有するものであれば特に限定されず、市販品としては、例えばアエロジル A 200 (日本アエロジル社製) が挙げられる。

【0010】 上記脂肪酸アルキルエステルの含有量は、少なくなると薬物の透過量向上及び刺激低減化の効果が十分でなく、多くなると前記共重合体との相溶性が低下するので、粘着剤層中 1~25 重量%であり、好ましくは 5~15 重量%である。上記脂肪酸アルキルエステルとしては、例えば、中性油脂脂肪酸エステル、ラウリル酸オクチルエステル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ステアリン酸ブチル等が挙げられ、特にミリスチン酸イソプロピルが好ましい。

【0011】 上記アスピリン又はインドメタシンの含有

量は、少なくなると透過量が不足して十分な薬効が得られず、多くなると結晶が析出し粘着力が低下するので、粘着剤層中 1~30 重量%であり、好ましくは 13~22 重量%である。粘着剤層の厚みは、剤型、使用目的によって異なるが、小さくなると必要量の薬物を含有することができず、粘着性も不十分となり、大きくなると溶剤塗工時の溶媒の乾燥が困難となり、通気性の低下により刺激低減化効果が得られず、また貼付時に違和感や剥がれが生じるので、10~500 μm が好ましく、さらに好ましくは 20~200 μm である。

【0012】本発明の医療用貼付剤は、支持体表面に薬物等を含有する粘着剤層が形成されて得られる。粘着剤層を形成するには、溶剤塗工法、ホットメルト塗工法、電子線硬化エマルジョン塗工法等の種々の塗工法を用いることができ、なかでも溶剤塗工法が好適に用いられる。溶剤塗工法で粘着剤層を形成するには、例えば粘着剤を適当な溶剤で希釈し、これに薬物等、さらに必要に応じて他の添加剤を加えて均一に混合し、得られた溶液を支持体表面に塗布・乾燥する。溶液を直接支持体表面に塗布せずに、シリコン樹脂等をコーティングした剥離紙上に塗布し、乾燥後に支持体と密着させてもよい。このような剥離紙は、使用時まで粘着剤層表面を保護するために用いられる。

【0013】

【作用】本発明において、ニトログリセリンは末梢血管を拡張させ、薬物の吸収量を増大させる作用を有する。さらに、ミリスチン酸イソプロピル等の脂肪酸アルキルエステルが粘着剤層の流動成分として薬物を効果的に透過界面に移送し、透過量を向上させる。また、ニトログリセリンは経時的に粘着剤層から皮膚に移行するため、粘着剤層が徐々に硬化し粘着力が低下する。そのため、剥離時には必要最低限の粘着力となり、角質剥離が抑え

られ刺激が低減化される。さらに、アエロジル A200 (日本アエロジル社製) 等の親水性無水珪酸は皮膚から分泌される老廃物を吸収し、かつ粘着力を適度に調節する働きを有し、ミリスチン酸イソプロピル等の脂肪酸アルキルエステルは角質剥離を抑える。以上のように、本発明の粘着剤層の各成分が作用し、総合的に高吸収かつ低刺激性の貼付剤となる。

【0014】

【実施例】本発明を実施例につき説明する。

10 (実施例及び比較例)

【粘着剤溶液の調製】表 1 及び表 2 に示す組成の共重合体成分 100 重量部と酢酸エチル 45 重量部を 1 リットルのコルベンに入れ、80℃に加熱した。次いで過酸化ラウロイル 0.085 重量部をシクロヘキサン 7.5 重量部に溶解した溶液を 6 時間かけて添加して重合させ、共重合体溶液を得た。

20 【0015】この共重合体溶液と、10%ニトログリセリン溶液(表中「GTN」とする)、親水性無水珪酸(アエロジル A200、日本アエロジル社製)、ミリスチン酸イソプロピル(表中「IMP」とする)、及び薬物としてアスピリン(表中「AP」とする)又はインドメタシン(表中「IM」とする)を表 1 及び表 2 に示す組成となるように秤量し、ディゾルバーにて均一に混合し、不揮発分約 30%の粘着剤溶液を調製した。

30 【0016】(貼付剤の作製) 上記で得られた粘着剤溶液を、乾燥後の厚みが 100 μm となるように PET 剥離紙上に塗布し、60℃で 30 分間乾燥し粘着剤層を形成した。得られた粘着剤層に、厚さ 32 μm の PET/EVA 積層フィルム of PET 側を貼り合わせ、貼付剤を作製した。

【0017】

【表 1】

		共重合体 (HM:HA:DMO)	GTN	アエロ シル	IPM	AP	IM
実	1	⁶² (70:12:18)	10	1	2	25	—
	2	⁵⁵ (70:12:18)	15	3	7	20	—
	3	⁴⁹ (70:12:18)	20	3	13	15	—
	4	⁴¹ (70:12:18)	25	4	20	10	—
	5	⁴⁹ (43:23:34)	20	3	13	15	—
	6	⁴⁹ (65:14:21)	20	3	13	15	—
	7	⁴⁹ (75:10:15)	20	3	13	15	—
	8	⁴⁹ (85:6:9)	20	3	13	15	—
施 例	9	⁶² (70:12:18)	10	1	2	—	25
	10	⁵⁵ (70:12:18)	15	3	7	—	20
	11	⁴⁹ (70:12:18)	20	3	13	—	15
	12	⁴¹ (70:12:18)	25	4	20	—	10
	13	⁴⁹ (43:23:34)	20	3	13	—	15
	14	⁴⁹ (65:14:21)	20	3	13	—	15
	15	⁴⁹ (75:10:15)	20	3	13	—	15
	16	⁴⁹ (85:6:9)	20	3	13	—	15

(単位:重量%)

[0018]

【表2】

		共重合体 (HM:HA:DM)	GTN	アエロ シル	IPM	AP	IM
比較例	1	90 (70:12:18)	0	0	0	10	-
	2	30 (70:12:18)	15	10	30	15	-
	3	40 (70:12:18)	35	3	7	15	-
	4	63.5 (70:12:18)	20	3	13	0.5	-
	5	40 (70:12:18)	15	3	7	35	-
	6	14 (30:28:42)	20	3	13	15	-
	7	47 (95:2:3)	20	3	13	15	-
	8	100 (70:12:18)	0	0	0	0	-
	9	59 (70:12:18)	20	3	18	0	-
	10	90 (70:12:18)	0	0	0	-	10
	11	30 (70:12:18)	15	10	30	-	15
	12	40 (70:12:18)	35	3	7	-	15
	13	63.5 (70:12:18)	20	3	13	-	0.5
	14	40 (70:12:18)	15	3	7	-	35
	15	14 (30:28:42)	20	3	13	-	15
	16	47 (95:2:3)	20	3	13	-	15
	17	100 (70:12:18)	0	0	0	-	0
	18	59 (70:12:18)	20	3	18	-	0

(単位:重量%)

【0019】(実験例1)

【モルモット皮膚刺激性試験】ハートレイ系モルモット(5週齢)の腹側部を毛刈りし、上記で得られた貼付剤を直径20mmの円形に打ち抜いた試料を閉塞貼付した。48時間後、試料を剥離し、そのさらに30分後、ドレイツの判定基準に基づいて各貼付剤の刺激性の判定を行った。試験の繰り返し数は6とし、平均値を求めた。結果を表3及び表4に示す。

【0020】(実験例2)

【ヘアレスマウス皮膚透過性試験】上記実施例及び比較例で作製した貼付剤について、以下の手順により、薬物の皮膚透過量を測定した。図1に示すフランツ型の拡散セル1は、下側の有底円筒状のレセプター槽2と、この上に配置された有底円筒状のドナー槽3とからなる。ドナー槽3の底壁中央部には開口部4が設けられ、またドナー槽3の下端及びレセプター槽2の上端にはそれぞれ

上側フランジ5及び下側フランジ6が設けられている。またレセプター槽2には、その側部に側方突出状のサンプリング口7が設けられている。

【0021】ヘアレスマウス(7週令、雄)を頸椎脱臼により屠殺した後、直ちに皮膚を剥離し、皮下脂肪を除去した5cm×5cmの皮膚片8を拡散セル1の上側フランジ5と下側フランジ6の間に挟着し、ドナー槽3の開口部4を皮膚片8で完全に閉じるようにした。レセプター槽2にはpH7.2のリン酸緩衝液からなるレセプター液を充填し、内部にはマグネット攪拌子9が入れてある。

【0022】実施例及び比較例で作製した貼付剤を直径20mmの円形に打ち抜いた試験片10を皮膚片8の上面に貼付し、次いで拡散セル1を37℃の恒温槽内に設置し、マグネット攪拌装置にてレセプター液の攪拌を行った。試験開始から24時間後にサンプリング口7から

レセプター液を採取し、レセプター液中へのヘアレスマウス皮膚における薬物の透過量を、高速液体クロマトグラフ法により測定した。試験の繰返し数は3とし、平均値を求めた。結果を表3及び表4に示す。

【0023】(実験例3)

【粘着力試験】JIS Z 0273に基づき粘着力試験を行った。上記実施例及び比較例で作製した貼付剤を5cm×20cmに切断し、試料とした。この試料の剥離紙を除去し、水平に対し30度の斜面上に、試料先端部が斜面上端に接するように、粘着面を上にして固定した。上部10cm、下部5cmを適当な紙で覆い、中央部に5cm×5cmの粘着面を残した。スチールボールを斜面上端より転がし、中央の粘着面で停止したボールの日本薬局方規格ナンバーを測定値とした。一般にNo. 4以上のボールが停止すれば良好な粘着力を有しているものと評価される。試験の繰返し数は3とし、平均値を求めた。結果を表3及び表4に示す。

【0024】(実験例4)

【糊残り評価試験】上記実施例及び比較例で作製した貼付剤を10cm×7cmに切断し、健常人男子の上腕内側部に貼付した。2時間後、試料を剥離し、貼付部位の皮膚を指で触り、ベタツキ感を官能評価した。評価は3段階で行い、ベタツキが認められないものを○、ややベタツキが認められるものを△、明確なベタツキが認められるものを×とした。試験の繰返し数は1とした。結果を表3及び表4に示す。

【0025】

【表3】

		皮膚刺激性	薬物透過性 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{hr}$)	粘着力 (No.)	糊残り
実 施 例	1	0.8	54.8	7	○
	2	0.4	54.1	6	○
	3	0.3	51.0	5	○
	4	0.4	52.2	4	△
	5	0.4	47.5	4	○
	6	0.3	53.3	6	○
	7	0.5	54.9	6	○
	8	0.7	52.6	7	○
	9	0.7	48.6	7	○
	10	0.4	48.0	6	○
	11	0.2	47.5	5	○
	12	0.3	45.7	4	△
	13	0.4	42.5	4	○
	14	0.3	48.1	6	○
	15	0.4	48.0	6	○
	16	0.5	45.8	7	○

【0026】

【表4】

		皮膚刺激性	薬物透過性 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{hr}$)	粘着力 (No.)	粉残り
比較例	1	2.7	22.7	11	○
	2	0.5	50.5	2	×
	3	0.6	56.4	3	×
	4	1.0	14.3	8	○
	5	0.5	55.8	7	×
	6	0.4	50.1	3	×
	7	2.5	53.4	10	○
	8	2.9	0	12	○
	9	0.4	0	6	○
	10	2.4	18.5	11	○
	11	0.4	46.3	2	×
	12	0.6	49.7	3	×
	13	0.9	9.1	8	○
	14	0.3	49.8	7	×
	15	0.3	45.2	3	×
	16	2.1	46.0	10	○
	17	2.6	0	12	○
	18	0.3	0	6	○

【0027】

【発明の効果】本発明の医療用貼付剤は上述の通りであり、薬物の皮膚透過性が高く、効率よく経皮吸収させることができる。また、適度な粘着性を有し、皮膚に対して低刺激性である。

【図面の簡単な説明】

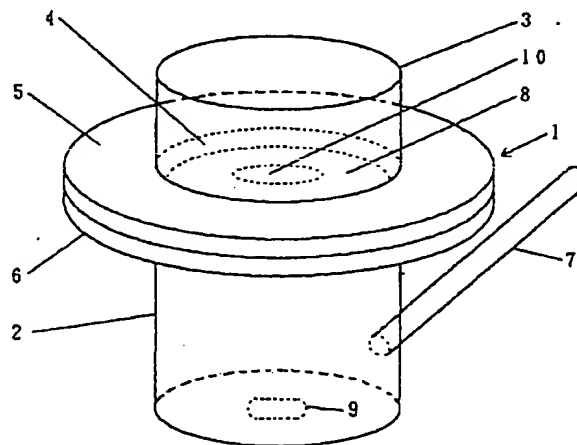
【図1】皮膚透過量試験に用いたフランツ型の拡散セルの斜視図である。

【符号の説明】

- 10 1 拡散セル
2 レセプター槽
3 ドナー槽
4 開口部
5 上側フランジ
6 下側フランジ
7 サンプルングロ
8 皮膚片
9 マグネット攪拌子
10 試験片

20

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

A 61 K 47/16

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

E